

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(1)Publication number : 2000-229901  
(43)Date of publication of application : 22.08.2000

(51)Int Cl

C07C 41/22  
C07C 43/225  
C07C303/40  
C07C311/37

(21)Application number : 11-033497  
(22)Date of filing : 10.02.1999

(71)Applicant : YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD  
(72)Inventor : KATO YOSHINORI  
KATO HIDEKI

## (54) NEW METHOD FOR PRODUCTION OF PHENOXYALKYLHALOGEN DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a derivative of phenoxyalkylhalide in high purity and yield useful as a synthetic intermediate for tamoxifen hydrochloride by reacting a halogenide to a specific (alkoxyphenoxy)ethyl compound.

SOLUTION: The (C) derivative of phenoxyalkylhalide of formula II (X is a halogen) is obtained by reacting (B) the halogenide to the (alkoxyphenoxy)ethyl compound expressed by formula I (R is a lower alkyl; and Y is a leaving group). The substituted sulfamoylphenethylamines (e.g. tamoxifen hydrochloride) (E) of formula M can be obtained by reacting amine compound (D) of formula III (R1 and R3 are each H or a lower alkyl; R2 is OH, a lower alkyl or the like; and R6 is H or a halogen) to the obtained component (C) [e.g. 6-ethoxyphenoxyethylbromide]. The compound (E) is a compound having adrenoceptor blocking action.



I



II



III



IV

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 19.05.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3662761

[Date of registration] 01.04.2005

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-229901

(P2000-229901A)

(43)公開日 平成12年8月22日(2000.8.22)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
C 0 7 C 41/22		C 0 7 C 41/22	4 H 0 0 6
43/225		43/225	A
303/40		303/40	
311/37		311/37	

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全 8 頁)

(21)出願番号 特願平11-33497

(22)出願日 平成11年2月10日(1999.2.10)

(71)出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72)発明者 加藤 義則

茨城県高萩市大字赤浜字松久保 160-2

山之内製薬株式会社内

(72)発明者 加藤 秀樹

茨城県高萩市大字赤浜字松久保 160-2

山之内製薬株式会社内

(74)代理人 100089200

弁理士 長井 省三 (外2名)

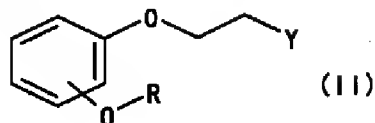
Fターム(参考) 4H006 AA02 AC30 AC41 AC52 AC62  
BD70 GP03

(54)【発明の名称】 フェノキシアルキルハライド誘導体の新規製造法

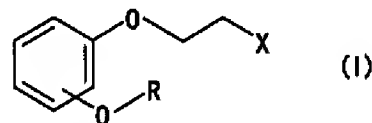
(57)【要約】 (修正有)

【課題】フェノキシアルキルハライド、特に2-(オ-エトキシフェノキシ)エチルブロマイドとそれを使ったスルファモイル置換フェネチルアミン誘導体の工業上優れた新規製造法を提供する。

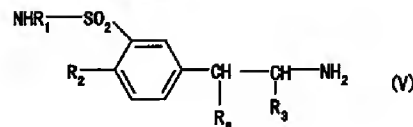
【解決手段】一般式IIの化合物にハロゲン化アルカリを反応させる一般式Iのフェノキシアルキルハライドの製造法、及び一般式IIの化合物にハロゲン化物を反応させて一般式Iの化合物とし、アミン化合物Vを反応させる一般式V Iのスルファモイル置換フェネチルアミン誘導体の製造法。



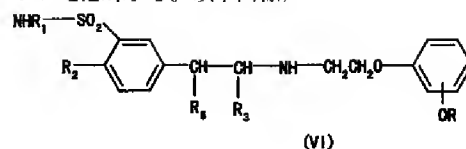
(Rは低級アルキル基、Yはスルフォニルなど脱離基を意味する。以下同様)



(Xはハロゲンを意味する。)



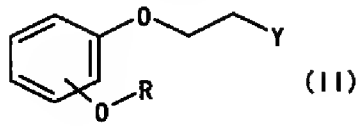
(R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>は水素又は低級アルキル基、R<sub>2</sub>は水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基、R<sub>6</sub>は水素又はハロゲンを意味する。以下同様)



【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(II)で示される（アルコキシフェノキシ）エチル化合物に

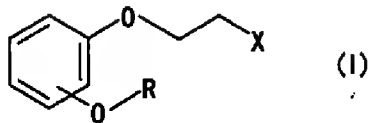
【化1】



（式中、Rは低級アルキル基を、Yは脱離基を意味する。以下同様）

ハロゲン化物を反応させることを特徴とする下記一般式(I)で示されるフェノキシアルキルハライド誘導体の製造法。

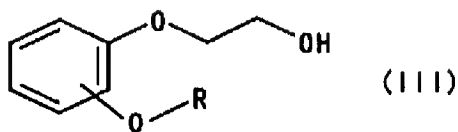
【化2】



（式中、Xはハロゲン原子を意味する。）

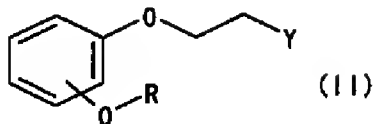
【請求項2】 下記一般式(III)で示される（アルコキシフェノキシ）エチルアルコールに、

【化3】



スルフォニルハロゲン化物を反応させ下記一般式(II)で示される（アルコキシフェノキシ）エチルスルフォニル化合物とした後、

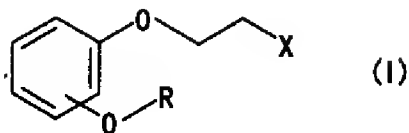
【化4】



（式中、Yは脱離基を意味する。以下同様）

ハロゲン化物を反応させることを特徴とする下記一般式(I)で示されるフェノキシアルキルハライド誘導体の製造法。

【化5】

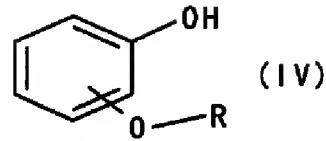


（式中、Xはハロゲン原子を意味する。）

【請求項3】 下記一般式(IV)で示される低級アルコ

キシフェノールと

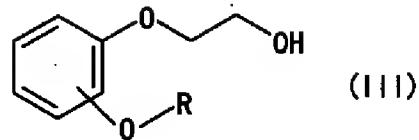
【化6】



（式中、Rは低級アルキル基を意味する。以下同様）

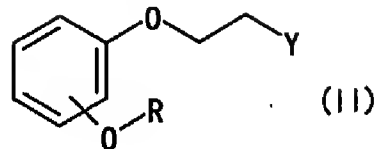
炭酸エチレン又は酸化エチレンを反応させ下記一般式(II)で示される（アルコキシフェノキシ）エチルアルコールとし、

【化7】



更に、アルキルスルフォニルハロゲン化物を反応させ下記一般式(II)で示される（アルコキシフェノキシ）エチルスルフォニル化合物とした後、

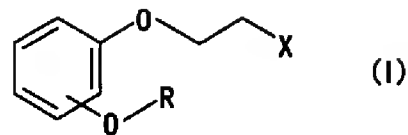
【化8】



（式中、Yは脱離基を意味する。以下同様）

ハロゲン化物を反応させることを特徴とする下記一般式(I)で示されるフェノキシアルキルハライド誘導体の製造法。

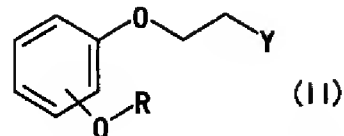
【化9】



（式中、Xはハロゲン原子を意味する。）

【請求項4】 下記一般式(II)で示される（アルコキシフェノキシ）エチルスルフォニル化合物に

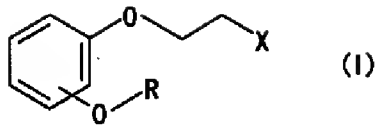
【化10】



（式中、Rは低級アルキル基を、Yは脱離基を意味する。以下同様）

ハロゲン化物を反応させることにより下記一般式(I)で示されるフェノキシアルキルハライドとし、

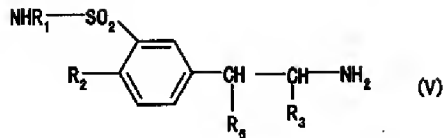
【化11】



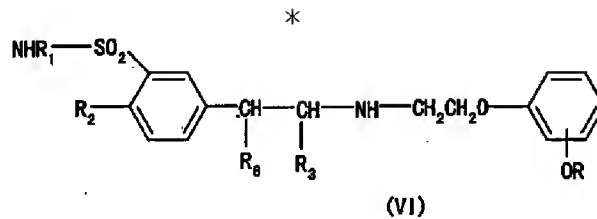
(式中、Rは低級アルキル基を、Xはハロゲン原子を意味する。以下同様)

これに下記一般式で示されるアミン化合物(V)

【化12】



10



\*

(VI)

【請求項5】 一般式(I)で示される化合物が2-(o-エトキシフェノキシ)エチルブロマイドである請求項1~4何れか1項記載の製造法

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する分野】本発明は、(R)-5-[2-[[2-(o-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]-2-メチルエチル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩(一般名“タムスロシン・塩酸塩”)を含む一連のスルファモイル置換フェネチルアミン誘導体の工業上優れた製造中間体として有用なフェノキシアルキルハライド誘導体、特に、2-(o-エトキシフェノキシ)エチルハライドの新規製造法に関するものであり、また、該中間体を経由する前記スルファモイル置換フェネチルアミン誘導体の新規製造法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】従来、一般的なフェノキシアルキルハライドの製造法としては、フェノールとアルキレンジハライドとを用いて縮合させる方法が知られている。即ち、J. Med. Chem. 8(3)356-367(1965)には、o-メトキシフェノールとエチレンジハライドとを水酸化ナトリウムの存在下に反応させることが記載されている。しかしながら、フェノキシアルキルハライドを製造する為に、アルカリ存在下に低級アルコキシフェノールとアルキレンジハライドとを反応させる方法は本発明者等が追試してみたところ、アルキレンジハライドと2つのアルコキシフェノールが縮合した2量体である1,2-ビス(アルコキシフェノキシ)エタンが

\* (式中、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>は水素原子又は低級アルキル基を、R<sub>2</sub>は水酸基、低級アルキル基、又は-O-低級アルキル基を、R<sub>6</sub>は水素原子又はハロゲン原子を意味する。以下同様)を反応させることを特徴とする下記一般式で示されるスルファモイル置換フェネチルアミン誘導体の製造法。

【化13】

大量に副成してしまい、目的物の生成率を低下させると共に、その後の蒸留精製が不可欠なものであった。また、上記文献の実験例に従ってエチレン1,2-ジブロマイドをo-エトキシフェノールに対して2等量使用した場合には、目的物の2-(o-エトキシフェノキシ)エチルブロマイドの他2量体である1,2-ビス(o-エトキシフェノキシ)エタンが副成した。この2量体の副成を抑制する為には、アルコキシフェノールに対して大過剰のアルキレンジハライド使用が必要となるが、アルキレンジハライドがアルカリにより分解して副成されるビニルハライドがより低沸点で飛散し易い物質である為、環境保全或いは安全衛生面における問題点を有していた。また、大量に副成した2量体を除去するために不可欠な高温、高真空での蒸留精製は、工業生産上は特殊設備を要する為、規模拡大や操作性及び経済効果において大きなマイナス要因とされていた。

【0003】一方、本発明の目的化合物であるフェノキシアルキルハライドは、ベンジルアミンなどのアミノ化合物と反応させてそのアミン誘導体を製造するための重要な中間体として有用な化合物である。例えば、特公昭62-52742号には対応するアミン誘導体を反応させることにより、優れたα-アドレナリン受容体遮断作用を有し血圧降下剤として有用なスルファモイル置換フェネチルアミン誘導体が得られることが記載されている。これらのα-アドレナリン受容体遮断作用を有する化合物のうち、タムスロシン・塩酸塩は本出願人会社によって開発され、前立腺肥大に伴う排尿障害の治療剤として既に販売されており、本発明の目的化合物であるフェノキシアルキルハライド誘導体並びにタムスロシン・

30

40

50

塩酸塩自体を安価且つ収率よく製造するための製造法の開発が望まれていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、一般式(I)で示されるフェノキシアルキルハライド誘導体の新規製法を提供することを課題とする。また、本発明の目的化合物である一般式(I)を使用する特にタムスロシン・塩酸塩の新規製法を提供することを課題とする。

【0005】

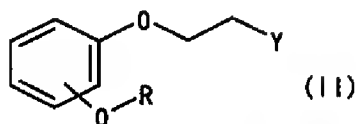
【課題を解決するための手段】本発明者等はフェノキシアルキルハライド誘導体の新規製法並びに一般式(I)を使用する特にタムスロシン・塩酸塩の新規製法に関し鋭意研究した結果本発明を完成した。

【0006】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明は下記製造法に関する。

1) 下記一般式(II)で示される(アルコキシフェノキシ)エチルスルフォニル化合物に

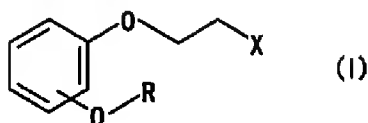
【化14】



(式中、Rは低級アルキル基を、Yは脱離基を意味する。以下同様)

ハロゲン化物を反応させることを特徴とする下記一般式(I)で示されるフェノキシアルキルハライド誘導体の製造法。(以下、製法1という。)

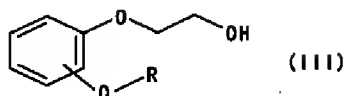
【化15】



(式中、Xはハロゲン原子を意味する。)

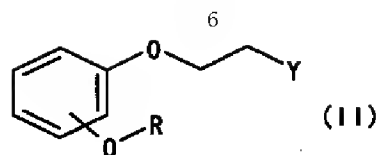
2) 下記一般式(III)で示される(アルコキシフェノキシ)エチルアルコールに、

【化16】



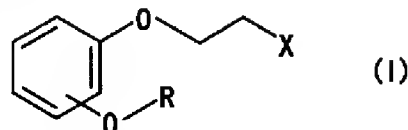
スルフォニルハロゲン化物を反応させ下記一般式(II)で示される(アルコキシフェノキシ)エチルスルフォニル化合物とした後、

【化17】



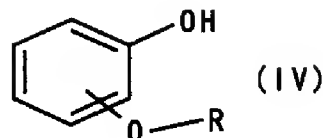
ハロゲン化物を反応させることを特徴とする下記一般式(I)で示されるフェノキシアルキルハライド誘導体の製造法。(以下、製法2という。)

【化18】



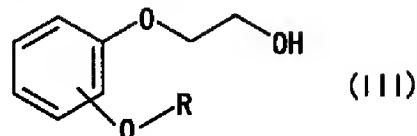
3) 下記一般式(IV)で示される低級アルコキシフェノールと

【化19】



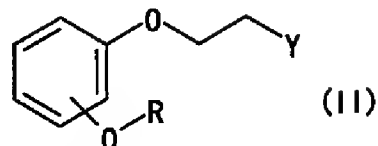
炭酸エチレン又は酸化エチレンを反応させ下記一般式(II)で示される(アルコキシフェノキシ)エチルアルコールとし、

【化20】



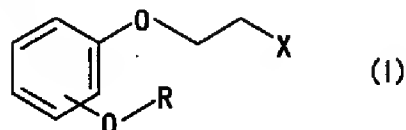
更に、アルキルスルフォニルハロゲン化物を反応させ下記一般式(II)で示される(アルコキシフェノキシ)エチルスルフォニル化合物とした後、

【化21】



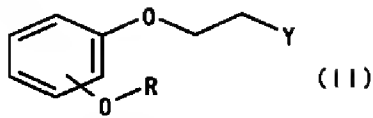
ハロゲン化物を反応させることを特徴とする下記一般式(I)で示されるフェノキシアルキルハライド誘導体の製造法。(以下、製法3という。)

【化22】

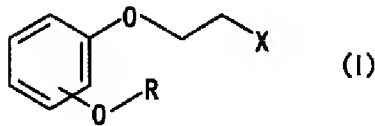


4) 下記一般式(II)で示される(アルコキシフェノキシ

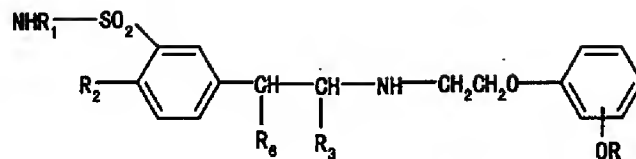
シ) エチルスルフォニル化合物に  
【化23】



ハロゲン化アルカリ金属を反応させる下記一般式(I)で  
示されるフェノキシアルキルハライドとし、  
【化24】



下記一般式で示されるアミン化合物 (V)

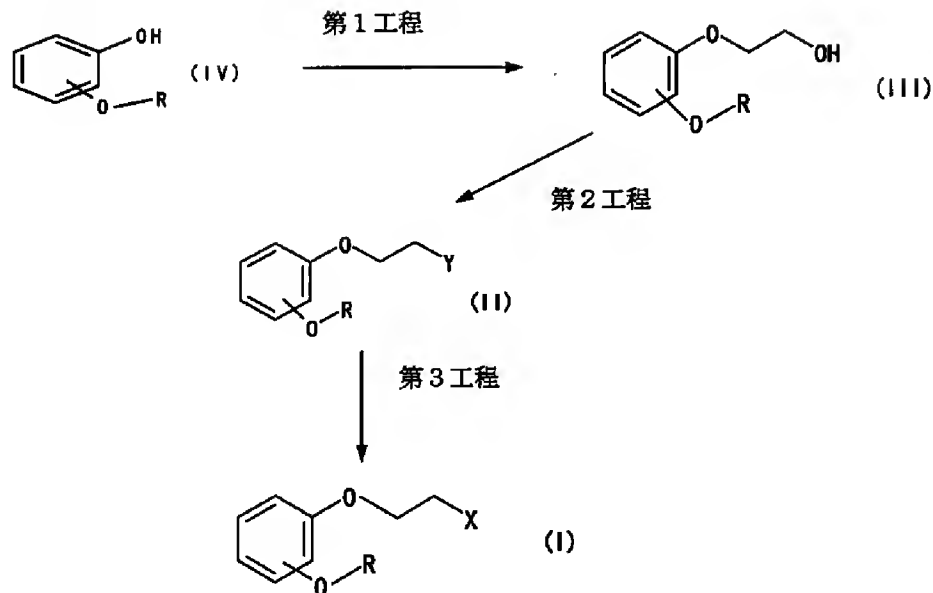


(V)

【0007】

【発明の実施の形態】本発明の一般式の基の定義において、低級アルキル基とは炭素数1～5個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味する。この例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、イソペンチル等であり、好ましくは、メチル、エチル、プロピル等である。また、ハロゲン原子としてはフッ素、塩素、臭素等である。以下に本発明製法を詳述する。尚、製法1及び製法2は製法3の各工程に含まれるため（製法1は製法3の第3工程、製法2は製法3の第2及び第3工程）、下記製法の説明では、製法3及び製法4について詳述する。

【0008】1) 製法3  
【化27】



本製法の第1工程は一般式 (IV) で示される低級アルコキシフェノールに塩基存在下又は不存在下、等量乃至過剰量の炭酸エチレン又は酸化エチレンを室温乃至加熱

下反応させ一般式 (III) で示される（アルコキシフェノキシ）エチルアルコールを得る工程である。

【0009】この反応を円滑に進行させるため塩基を添

加しても良い。この場合の塩基としては、有機或いは無機の塩基で有れば、特に限定されないが、好ましくは、無機塩基であり、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化物、水素化ナトリウム、水素化リチウム等の水素化金属、臭化テトラブチルアンモニウムなどの4級アンモニウム塩等である。

【0010】また、反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば限定されないが、好ましくは反応を促進させるため高温化で行う、高沸点の溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルフォキシド或いはこれらの混合溶媒等が挙げられる。また、この反応は必要により溶媒不存在下にも行うことができる。反応時間は、数時間乃至24時間程度である。

【0011】このようにして得られた（アルコキシフェノキシ）エチルアルコールは単離され或いは単離せずしてそのまま次工程に付される。

【0012】本製法の第2工程は一般式（I I I）で示される（アルコキシフェノキシ）エチルアルコールに塩基存在下又は不存在下、等量乃至過剰量のスルフォニルハロゲン化物を冷却下乃至室温下反応させ一般式（I I）で示される（アルコキシフェノキシ）エチルスルフォニル化合物を得る工程である。

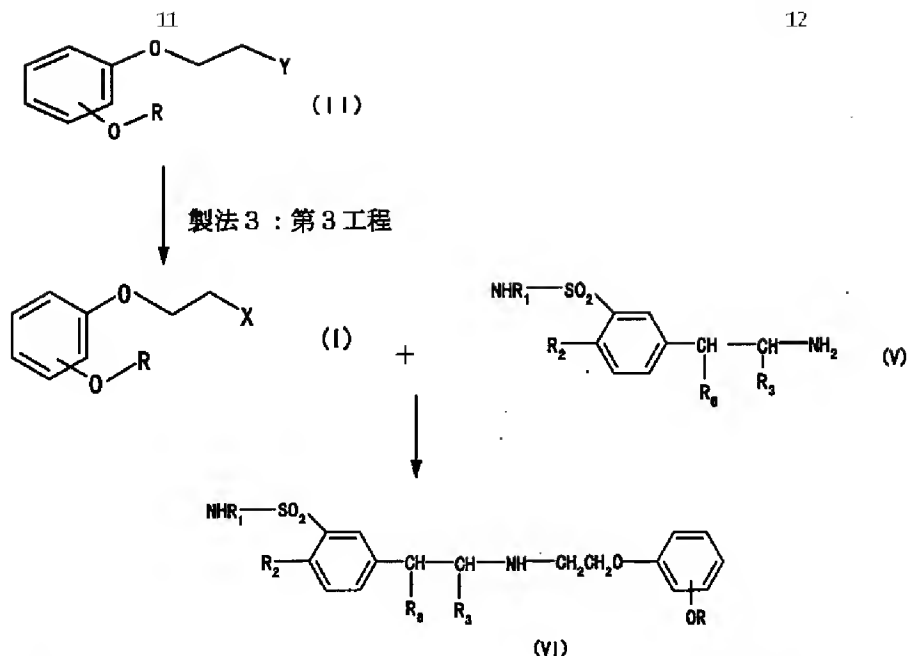
【0013】スルフォニルハロゲン化物としては、塩化メタンスルフォニル、塩化エタンスルフォニル、塩化ベンゼンスルフォニル、塩化トルエンスルフォニル或いはこれらのスルホン酸無水物等のスルフォニル化剤であり、従って、一般式（I I）で示される化合物中、Yの意味する脱離基としては、メチルスルフォニルオキシ基、トルエンスルフォニルオキシ基等である。この反応を円滑に進行させるため塩基を添加しても良い。この場合の塩基としては、有機或いは無機の塩基で有れば、特

に限定されないが、好ましくは、有機塩基であり、例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ピコリン、ルチジン等である。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等やこれらの混合溶媒が挙げられる。反応時間は、数分乃至24時間程度である。このようにして得られた（アルコキシフェノキシ）エチルスルフォニル化合物は単離され或いは単離せずしてそのまま次工程に付すことができる。

【0014】本製法の第3工程は一般式（I I）で示される（アルコキシフェノキシ）エチルスルフォニル化合物に等量乃至過剰量のハロゲン化物を室温下乃至加熱下反応させ本発明の目的化合物である一般式（I）で示されるフェノキシアルキルハライドを得る工程である。

【0015】ハロゲン化物としては、例えば、臭化リチウム、臭化カリウム、臭化マグネシウム、臭化カルシウム、臭化テトラブチルアンモニウム等である。反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒で有れば特に制限はなく、例えば、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等である。反応時間は、1時間乃至24時間程度であり、反応温度は、室温下乃至加熱下である。このようにして得られた目的化合物（I）は、周知の方法、例えば、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶等により単離精製することができる。工業的には再結晶による精製が好ましい。

【0016】2）製法4  
【化28】



【0017】本製法は、一般式(II)で示される(アルコキシフェノキシ)エチルスルフォニル化合物を本発明の目的化合物(I)とした後、一般式(V)で示されるアミン化合物と反応させ、一般式(VI)で示されるスルファモイル置換フェニルアミン誘導体を製造する方法である。

【0018】即ち、上記製法3第3工程により得られた本発明化合物(I)に対して等量乃至過剰量の一般式(V)で示されるアミン化合物を室温下乃至加温下、或いは加熱還流して反応させることにより行うことができる。反応溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、ジクロロエタン、メタノール、エタノール等の反応に関与しない溶媒で有れば特に制限はない。また反応に際し、ピリジン、ピコリン、N、N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム等を添加すると反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。この製法の具体的態様については後記実施例並びに特公昭62-52742号参照のこと。

【0019】

【実施例】以下に、本発明を更に具体的に開示するために、実施例を記載するが、本発明は実施例に限定されるものではない。

【0020】(実施例1) o-エトキシフェノール 50g (1.0等量)、炭酸エチレン 38.2g (1.2等量)、炭酸カリウム 2.5g (0.05等量)をDMF 250mlに加え、約110℃で終夜攪拌して2-(o-エトキシフェノキシ)エタノールを得る。冷却後、酢酸エチル 500mlとトリエチルアミン 54.9g (1.5等量)を加えた後、0℃以下で塩化メタンスル

ホニル 58.0g (1.4等量)を滴下する。滴下後、水 1000mlとメチルエチルケトン 200mlの混合液に分散して有機層を取り、更に10%臭化ナトリウム水溶液 500mlで洗浄した後に得た有機層を濃縮し2-(o-エトキシフェノキシ)エチルメタンスルフォネートを得る。濃縮後、メチルエチルケトン 250mlと臭化リチウム・一水和物 75.9g (2.0等量)を加えて、約90℃に3時間程度加温する。冷却後に、水 500mlと酢酸エチル 150mlに分散し、取り出した有機層を1%炭酸カリウム水溶液 300ml、次いで、水 300mlで順次洗浄し、得た有機層を濃縮する。濃縮残渣を85%メタノール水溶液 300mlで再結晶し、真空乾燥すると2-(o-エトキシフェノキシ)エチルブロマイドを72.4g (融点: 44~45℃、純度: 99.1%)得た。

【0021】(実施例2) 実施例1と同様にして得られる2-(o-エトキシフェノキシ)エチルメタンスルフォネートにメチルエチルケトンと臭化リチウム・一水和物を加えて、約90℃に3時間程度加温する。冷却後に、水と酢酸エチルに分散し、取り出した有機層を1%炭酸カリウム水溶液、次いで、水で順次洗浄し、得た有機層を濃縮する。濃縮残渣を85%メタノール水溶液で再結晶し、真空乾燥すると2-(o-エトキシフェノキシ)エチルブロマイドを得る。この化合物とR(-)-5-[(2-アミノ-2-メチル)エチル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミドをエタノールに溶解し、加熱還流する。反応後溶媒を留去して残留物を10%水酸化ナトリウム水でアルカリ性にし、析出油状物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を留去し、常法により精製し、塩酸エタノールで処理し



て(R)-5-[2-[2-(*o*-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]-2-メチルエチル]-2-メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩を得る。

【0022】

【発明の効果】本発明製法によれば、 $\alpha$ -アドレナリン受容体遮断作用を有する一連のスルファモイル置換フェネチルアミン誘導体、殊に、タムスロシン・塩酸塩の製造中間体として有用な目的化合物(1)を高純度且つ高収率(一般式(1V)で示される化合物からの収率は80%以上に達する)で得ることができる。また、原料としてアルキルジハロゲン化物を使用せず、汎用性の高い原料を使用することができる。そして、そのアルカリ分解物のハロゲン化ビニル(揮発性が高い)が副成しない為、工業生産における環境保全及び安全確保上優れてい

る。更に、不純物として2量体が副成しない為、これを除去する為に不可欠な高温、高真空での特殊蒸留設備を必要とせず一般汎用設備で対応できる為に生産規模の拡大が容易となって生産性やエネルギー効率が向上し経済的に安価となる。また、目的化合物(1)が蒸留時の高温下にさらされない為、分解等の二次的問題が生じない点でも優れた製法である。従って、目的化合物(1)は勿論、最終生成物であるタムスロシン・塩酸塩を工業的に製造する場合の製法としては極めて優れた製法といえる。また、目的化合物(1)を経由して最終物質であるタムスロシン・塩酸塩を含む一連のスルファモイル置換フェネチルアミン誘導体へ至る経路は上記製法4となる。